

Attorney's Docket No. 104035.272556

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

re: Kartheus et al Confirmation No.: 2222
Appl. No.: 10/735,310
Filed: December 12, 2003
For: SELF-ADHESIVE MATRIX PLASTER CONTAINING AN ACTIVE
INGREDIENT AND BASED ON POLYURETHANE GELS

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

SUBMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

To complete the requirements of 35 U.S.C. § 119, enclosed is a certified copy of German priority Application No. 101 28 685.6, filed June 13, 2001.

Respectfully submitted,

Andrew T. Meunier
Registration No. 40,726

Customer No. 00826
Alston & Bird LLP
Bank of America Plaza
101 South Tryon Street, Suite 4000
Charlotte, NC 28280-4000
Tel Atlanta Office (404) 881-7000
Fax Atlanta Office (404) 881-7777

"Express Mail" mailing label number EL 952616755 US
Date of Deposit July 27, 2004

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Andrew T. Meunier

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 28 685.6
Anmeldetag: 13. Juni 2001
Anmelder/Inhaber: Beiersdorf AG,
20253 Hamburg/DE
Bezeichnung: Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster
auf Basis von Polyurethangelen
IPC: A 61 L 15/44

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. Juni 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



Ozierzon

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

Beiersdorf AG
Hamburg

Beschreibung

Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster auf Basis von Polyurethangelen

Die Erfindung betrifft selbstklebende, wirkstoffhaltige Matrixpflaster auf Basis von Polyurethangelen, insbesondere mit durchblutungsfördernden Wirkstoffen.

Wirkstoffhaltige Pflaster für die transdermale Applikation sind vielfach in der Literatur und in Patenten beschrieben.

Die transdermalen Pflastersysteme können beispielsweise nach ihrem Aufbau unterschieden werden.

Bei den membrankontrollierten transdermalen therapeutischen Systemen befindet sich ein separates Wirkstoffreservoir zwischen einer äußeren undurchlässigen Deckschicht und einer semipermeablen Steuermembran, die die Freisetzung des Wirkstoffes in die Haut kontrolliert und mit einer zusätzlichen klebenden Schicht zur Hautfixierung verbunden ist.

Da die einzelnen Komponenten dieser kompliziert aufgebauten Systeme sorgfältig aufeinander abgestimmt werden müssen, ist die Herstellung aufwendig.

Bei den matrixgesteuerten Systemen wird ein inhärentes Wirkstoffreservoir durch eine homogene Verteilung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix oder einer Gelmatrix aufgebaut. Idealerweise besitzt dabei die Polymer- oder Gelmatrix selbstklebende Eigenschaften, so daß die Matrix nicht durch zusätzliches Aufbringen einer Adhäsionsschicht auf der Haut fixiert werden muß. Im einfachsten Fall befindet sich die wirkstoffhaltige Matrix zwischen einer mit ihr fest verankerten Abdeckschicht und einer abziehbaren Trennschicht.

Üblicherweise wird der Wirkstoff durch Lösen, Dispergieren, Suspendieren, Extrudieren, Kneten, Mischen oder ähnliche Verfahren, teilweise bei erhöhter Temperatur, in die Polymer- oder Gelmatrix homogen eingemischt.

Die Verwendung von Polyurethanen zur kontrollierten Wirkstoffabgabe ist in nur wenigen Fällen beschrieben (Lamba, Woodhouse, Cooper, „Polyurethanes in Biomedical Applications“, CRC Press, 1998, S. 240).

EP 0 057 839 A1 beschreibt Polyurethanegele, in die auch verschiedene Wirkstoffe eingearbeitet werden können und deren Verwendung als Wirkstoffträger mit Depotwirkung.

Die in WO 97/43328 A1 beschriebenen hydrophilen, selbstklebenden Polyurethan-Gelmassen werden bevorzugt als wirkstofffreie Wundauflagen zur Behandlung chronischer Wunden verwendet. Sie zeichnen sich beispielsweise durch eine gute Hautfreundlichkeit, gutes Haftvermögen, auch über eine lange Anwendungsdauer und eine schmerzfreie Entfernbarkeit nach der Anwendung aus.

EP 0 016 652 A1 beschreibt eine wirkstoffhaltige Zusammensetzung, die durch Umsetzung eines Polyethylenoxids mit multifunktionalen Isocyanaten hergestellt wird und ein kristallines Hydrogel in der trockenen Form darstellt. Durch Quellung eines auf diese Weise hergestellten polymeren Trägers in einer Lösung einer Wirksubstanz und anschließende Trocknung wird eine Zusammensetzung mit gesteuerter Freigabe erhalten.

WO 96/31551 A1 beschäftigt sich mit Polyurethan-Microgelen, die aktive Substanzen, beispielsweise Proteine enthalten, in Wasser quellen und dabei den Wirkstoff freisetzen können.

Auch WO 91/02763 A1 und WO 94/22934 A1 beschäftigen sich mit Zusammensetzungen zur kontrollierten Abgabe von aktiven Substanzen aus Hydrogelen auf der Basis von Polyurethan-Harnstoffen.

Die bekannten wirkstoffhaltigen Polyurethane sind zudem Produkte, die keine selbsthaftenden Eigenschaften aufweisen.

Durchblutungsfördernde Wirkstoffpflaster werden zur Behandlung von rheumatischen Beschwerden, Muskelverspannungen und Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates eingesetzt. Bekannte wärmewirksame Pflastersysteme enthalten eine Klebmasse auf Basis

Kautschuk, Hydrokolloid oder Hydrogel, in die ein oder mehrere Wirkstoffe mit durchblutungsfördernden Eigenschaften, wie Benzylnikotinat, Capsaicin und Nonivamid, eingearbeitet sind.

An wirkstoffhaltige Pflastersysteme werden neben einer kontrollierten Wirkstofffreisetzung auch bestimmte Anforderungen an die Klebmatrix, wie beispielsweise Hautfreundlichkeit, gutes Haftvermögen über eine lange Anwendungsdauer und eine schmerzfreie Entfernbarkeit gestellt. Selbstklebende, hydrophile Polyurethangle, die im Bereich der chronischen Wundheilung eingesetzt werden, erfüllen die letztgenannten Anforderungen besonders gut. Diese Systeme sind zwar auch als Wirkstoffträger beschrieben, weisen aber beispielsweise bei Verwendung von durchblutungsfördernden Wirkstoffen wie Nonivamid, Benzylnicotinat und Capsaicin eine nur geringe Freisetzung des Wirkstoffs auf. Ein Grund dafür ist, daß das Eigenschaftsprofil bekannter insbesondere hydrophiler Polyurethangelprodukte für die feuchte Wundheilung zugeschnitten ist, beispielsweise die Fähigkeit, Flüssigkeit aus der Wunde aufzunehmen und nicht zur Abgabe von Wirkstoffen in die intakte Haut.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut und/oder in die Wunde zur Verfügung zu stellen, welches selbstklebend ist und welches wirtschaftlich herstellbar ist.

Gelöst wird die Aufgabe durch ein Matrixpflaster, wie es im Anspruch 1 dargelegt ist. Die Untersprüche umfassen vorteilhafte Varianten des Erfindungsgegenstands.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind selbstklebende, wirkstoffhaltige Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut oder in die Wunde mit einer absorbierenden, selbstklebenden Matrix auf Basis von Polyurethangelen, wobei der Wirkstoff in der Matrix vorhanden ist und wobei der Matrix Penetrationsenhancer zugesetzt sind.

Vorteilhaft werden der Matrix Penetrationsenhancer bis zu 30 Gew.-% zugesetzt, insbesondere 5 bis 15 Gew.-%.

Zu den Penetrationsenhancern zählen beispielsweise lipophile Lösungsvermittler/Enhancer lipophile Lösungsvermittler/Enhancer wie Ölsäuredecylester, Isopropylmyristat und -palmitat (IPM und IPP), 2-Octyldodecanol und/oder andere Fettsäureester.

Weiter bevorzugt werden als Enhancer Fettsäure-Ester $C_8 - C_{18}$ mit kurzkettigen Alkoholen oder Fettalkoholen eingesetzt.

Bei Fettalkoholen handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für die durch Reduktion der Triglyceride, Fettsäuren beziehungsweise Fettsäuremethylester erhältlichen linearen, gesättigten oder ungesättigten primären Alkohole (1-Alkanole) mit 6 bis 22 Kohlenstoff-Atomen.

Fettalkohole stellen neutrale, farblose, hochsiedende, ölige Flüssigkeiten oder weiche farblose Massen dar, die in Wasser schwer- bis unlöslich, in Alkohol und Ether hingegen leicht löslich sind.

In der anschließenden Tabelle sind physikalisch-chemische Daten der Fettalkohole angegeben.

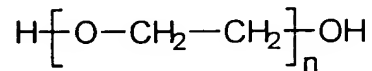
Tabelle: Physikalisch-chemische Daten der Fettalkohole.

Alkohol	Formel	M_R	Schmp. °C	Sdp. °C/kPa
1-Hexanol (Capronalkohol)	$C_6H_{14}O$	102,18	-51,6	157,2
1-Heptanol (Önanthalkohol)	$C_7H_{16}O$	116,20	-30,0	177
1-Octanol (Caprylalkohol)	$C_8H_{18}O$	130,23	-16,3	194,5
1-Nonanol (Pelargonalkohol)	$C_9H_{20}O$	144,26		212
1-Decanol (Caprinalkohol)	$C_{10}H_{22}O$	158,28	-7,0	229
1-Undecanol	$C_{11}H_{24}O$	172,31	16,3	131/2,0

10-Undecen-1-ol	C ₁₁ H ₂₂ O ⁵	170,30	-2	133/2,1
1-Dodecanol	C ₁₂ H ₂₆ O	186,34	23,8	150/2,7
(Laurylalkohol)				
1-Tridecanol	C ₁₃ H ₂₈ O	200,36		155/2,0
1-Tetradecanol	C ₁₄ H ₃₀ O	214,39	38,0	167/2,0
(Myristylalkohol)				
1-Pentadecanol	C ₁₅ H ₃₂ O	228,42	44,0	
1-Hexadecanol	C ₁₆ H ₃₄ O	242,45	49,3	190/2,0
(Cetylalkohol)				
1-Heptadecanol	C ₁₇ H ₃₆ O	256,47	54,0	308
1-Octadecanol	C ₁₈ H ₃₈ O	270,50	59,0	210/2,0
(Stearylalkohol)				
9- <i>cis</i> -Octadecen-1-ol	C ₁₈ H ₃₆ O	268,48	-7,5	209/2,0
(Oleylalkohol)				
9- <i>trans</i> -Octadecen-1-ol	C ₁₈ H ₃₆ O	268,48	36,5	216/2,4
(Erucylalkohol)				
9- <i>cis</i> -Octadecen-1,12-diol	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	284,48		182/0,07
(Ricinolalkohol)				
<i>all-cis</i> -9,12-Octadecadien-1-ol	C ₁₈ H ₃₄ O	266,47	-5	153/0,4
(Linoleylalkohol)				
<i>all-cis</i> -9,12,15-Octadecatrien-1-ol	C ₁₈ H ₃₂ O	264,45		133/0,3
(Linolenylalkohol)				
1-Nonadecanol	C ₁₉ H ₄₀ O	284,53	62	167/0,04
1-Eicosanol	C ₂₀ H ₄₂ O	298,55	65,5	220/0,4
(Arachidylalkohol)				
9- <i>cis</i> -Eicosen-1-ol	C ₂₀ H ₄₀ O	296,54		209/2,0
(Gadoleylalkohol)				
5,8,11,14-Eicosatetraen-1-ol	C ₂₀ H ₃₄ O	290,49		
1-Heneicosanol	C ₂₁ H ₄₄ O	312,58	69,5	
1-Docosanol	C ₂₂ H ₄₆ O	326,61	73,5	180/0,03
(Behenylalkohol)				
1-3- <i>cis</i> -Docosen-1-ol	C ₂₂ H ₄₄ O	324,59	34,5	241/1,3
(Erucylalkohol)				
1-3- <i>trans</i> -Docosen-1-ol	C ₂₂ H ₄₄ O	324,59	53,5	241/1,1
(Brassidylalkohol)				

Weiter bevorzugt werden als Penetrationenhancer Diester und Diether von Polyethylenglykol 6 bis 12 mit C₈ - C₁₈ Fettalkoholen beziehungsweise C₈ - C₁₈ Fettsäuren verwendet.

Unter Polyethylenglykole werden zur Klasse der Polyether gehörende Polyalkylenglykole der allgemeinen Formel:



verstanden.

Polyethylenglykole werden technisch hergestellt durch eine basische katalysierte Polyaddition von Ethylenoxid (Oxiran) in meist geringe Mengen Wasser enthaltenden Systemen mit Ethylenglykol als Startmolekül. Sie haben Molmassen im Bereich von ca. 200 bis 5 000 000 g/mol, entsprechend Polymerisationsgraden n von ca. 5 bis >100 000.

Weiter bevorzugt werden als Enhancer Propylenglycol-di-ester mit C₈ - C₁₈ Fettalkoholen eingesetzt.

Weiter bevorzugt werden als Enhancer Glycerin, -di- und -triester mit C₈ - C₁₈ Fettalkoholen eingesetzt.

Als Matrix eignen sich absorbierende, selbstklebende Polyurethane, in geschäumter oder ungeschäumter Form, die zusätzlich Füll- oder Hilfsstoffe, wie absorbierende Materialien, enthalten können.

Geeignete Polyurethane sind Gegenstand der DE 196 18 825 A1, in der hydrophile, selbstklebende Polyurethan-Gele offenbart werden, die bestehen aus

- a) 2 bis 6 Hydroxylgruppen aufweisenden Polyetherpolyolen mit OH-Zahlen von 20 bis 112 und einem Ethylenoxid (EO)-Gehalt von ≥ 10 Gew.-%,
- b) Antioxidantien,
- c) in den Polyolen a) löslichen Wismut-(III) -Carboxylaten auf Basis von Carbonsäuren mit 2 bis 18 C-Atomen als Katalysatoren sowie
- d) Hexamethylendiisocyanat,

mit einem Produkt der Funktionalitäten der Polyurethan-bildenden Komponenten a) und d) von mindestens 5,2, wobei die Katalysatormenge c) 0,005 bis 0,25 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a) beträgt, die Menge an Antioxidantien b) im Bereich von 0,1 bis 1,0 Gew.-%, bezogen auf Polyol a) liegt und ein Verhältnis von freien NCO-Gruppen der Komponente d) zu den freien OH-Gruppen der Komponente a) (Isocyanatkennzahl) im Bereich von 0,30 bis 0,70 gewählt wird.

Es werden bevorzugt 3 bis 4, ganz besonders bevorzugt 4-Hydroxylgruppen aufweisende Polyetherpolyole eingesetzt mit einer OH-Zahl im Bereich von 20 bis 112, bevorzugt 30 bis 56. Der Ethylenoxidgehalt liegt bei den erfindungsgemäß eingesetzten Polyetherpolyolen bei vorzugsweise ≥ 20 Gew.-%.

Die Polyetherpolyole sind als solche an sich bekannt und werden zum Beispiel durch Polymerisation von Epoxiden, wie Ethylenoxid, Propylenoxid, Butylenoxid oder Tetrahydrofuran, mit sich selbst oder durch Anlagerung dieser Epoxide, vorzugsweise von Ethylenoxid und Propylenoxid - gegebenenfalls im Gemisch untereinander oder separat nacheinander - an Starterkomponenten mit mindestens zwei reaktionsfähigen Wasserstoffatomen, wie Wasser, Ethylenglykol, Propylenglykol, Diethylenglykol, Dipropylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Sorbit oder Succrose, hergestellt. Vertreter der genannten, zu verwendenden höhermolekularen Polyhydroxylverbindungen sind zum Beispiel in High Polymers, Vol. XVI, „Polyurethanes, Chemistry and Technology“ (Saunders-Frisch, Interscience Publishers, New York, Bd 1, 1962, S. 32-42) aufgeführt.

Als Isocyanatkomponente wird monomeres oder trimerisiertes Hexamethylendiisocyanat oder durch Biuret-, Uretidion-, Allophanatgruppen oder durch Prepolymerisierung mit Polyetherpolyolen oder Mischungen von Polyetherpolyolen auf Basis der bekannten Starterkomponenten mit 2 oder > 2 reaktionsfähigen H-Atomen und Epoxiden, wie Ethylenoxid oder Propylenoxid einer OH-Zahl von ≤ 850 , bevorzugt 100 bis 600, modifiziertes Hexamethylendiisocyanat eingesetzt. Bevorzugt ist der Einsatz von modifiziertem Hexamethylendiisocyanat, insbesondere durch Prepolymeri mit Polyetherdiolen der OH-Zahl 200 bis 600 modifiziertes Hexamethylendiisocyanat. Ganz besonders bevorzugt sind Modifizierungen des Hexamethylendiisocyanats mit Polyetherdiolen der OH-Zahl 200-600, deren Restgehalt an monomeren Hexamethylendiisocyanat unter 0,5 Gew.-% liegt.

Als Katalysatoren kommen für die erfindungsgemäßen Polyurethane in den wasserfreien Polyetherpolyolen a) lösliche Wismut(III)-Carboxylate auf Basis linearer, verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Carbonsäuren mit 2 bis 18, vorzugsweise 6 bis 18 C-Atomen in Frage. Bevorzugt sind Bi(III)Salze verzweigter gesättigter Carbonsäuren mit tertiären Carboxylgruppen, wie der 2,2-Dimethyl- Octansäure (zum Beispiel Versatic-Säuren, Shell). Gut geeignet sind Zubereitungen dieser Bi (III) Salze in überschüssigen Anteilen dieser Carbonsäuren. Hervorragend bewährt hat sich eine Lösung von 1 mol des Bi(III)Salzes der Versatic 10-Säure (2,2-Dimethyloctansäure) in einem Überschuß von 3 mol dieser Säure mit einem Bi-Gehalt von ca. 17%.

Es werden die Katalysatoren bevorzugt in Mengen von 0,03 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a), eingesetzt.

Als Antioxidantien kommen für die erfindungsgemäßen Polyurethan-Gele insbesondere sterisch gehinderte phenolische Stabilisatoren, wie BHT (2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol), Vulkanox BKF (2,2 bis -Methylen-bis-(6-tert.-butyl-4-methyl phenol) (Bayer AG), Irganox 1010 (Pentaerythrityl-tetrakis-[3-(3,5-ditert.-butyl-4- hydroxyphenyl)-propionat]), Irganox 1076 (Octadecyl-3-(3,5-ditert.-butyl-4- hydroxyphenyl)-propionat) (Ciba-Geigy) oder Tocopherol (Vitamin E) in Betracht. Bevorzugt werden solche vom Typ des α -Tocopherol eingesetzt.

Die Antioxidantien werden bevorzugt in Mengen von 0,15 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a), eingesetzt.

Die Isocyanatkennzahl (Verhältnis der bei der Reaktion eingesetzten freien NCO-Gruppen zu den freien OH-Gruppen) der erfindungsgemäßen Polyurethan-Gelmassen liegt je nach der Funktionalität der eingesetzten Isocyanat- und Polyolkomponenten im Bereich von 0,30 bis 0,70, bevorzugt im Bereich von 0,45 bis 0,60. Die für eine Gelbildung erforderliche Isocyanatkennzahl kann sehr einfach nach der folgenden Formel abgeschätzt werden:

$$f_{(\text{Polyol})} \cdot (f_{(\text{Isocyanat})} - 1) \cdot \text{Kennzahl} \approx 2$$

$$\text{Kennzahl} \approx \frac{2}{f_{(\text{Polyol})} \cdot (f_{(\text{Isocyanat})} - 1)}$$

f: Funktionalität der Isocyanat- oder Polyolkomponente

Je nach angestrebter Klebrigkeit oder Elastizität des Gels kann die tatsächlich zu verwendende Isocyanatkennzahl um bis zu + 20% von dem berechneten Wert abweichen. Die erfindungsgemäßen Polyurethan-Gelmassen werden hergestellt nach üblichen Verfahren, wie sie beispielsweise beschrieben sind in Becker/Braun, Kunststoff- Handbuch, Bd. 7, Polyurethane, S. 121 ff, Carl-Hauser, 1983.

Weiter vorzugsweise kommen Polyurethane zum Einsatz, wie sie in der EP 0 665 856 B1 offenbart sind.

Die hydrophilen Polyurethangelschäume sind demnach erhältlich aus

1. einem Polyurethangel, welches
 - (A) 25-62 Gew.-%, vorzugsweise 30-60 Gew.-%, besonders bevorzugt 40-57 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B), eines kovalent vernetzten Polyurethans als hochmolekulare Matrix und
 - (B) 75-38 Gew.-%, vorzugsweise 70-40 Gew.-%, besonders bevorzugt 60-43 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B) einer oder mehrerer in der Matrix durch Nebervalenzkräfte fest gebundenen Polyhydroxylverbindungen mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 1000 und 12000, vorzugsweise zwischen 1500 und 8000, besonders bevorzugt zwischen 2000 und 6000, und einer mittleren OH-Zahl zwischen 20 und 112, vorzugsweise zwischen 25 und 84, besonders bevorzugt zwischen 28 und 56, als flüssigem Dispersionsmittel, wobei das Dispersionsmittel im wesentlichen frei ist an Hydroxylverbindungen mit einem Molekulargewicht unter 800, vorzugsweise unter 1000, besonders bevorzugt unter 1500, sowie gegebenenfalls
 - (C) 0 bis 100 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B), an Füll- und/oder Zusatzstoffen enthält,

und welches erhältlich ist durch Umsetzung einer Mischung von

- a) einem oder mehreren Polyisocyanaten,

- b) einer oder mehreren Polyhydroxylverbindungen mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 1000 und 12000, und einer mittleren OH-Zahl zwischen 20 und 112,
- c) gegebenenfalls Katalysatoren oder Beschleunigern für die Reaktion zwischen Isocyanat- und Hydroxylgruppen sowie gegebenenfalls
- d) aus der Polyurethanchemie an sich bekannten Füll- und Zusatzstoffen,

wobei diese Mischung im wesentlichen frei ist von Hydroxylverbindungen mit einem Molekulargewicht unter 800, die mittlere Funktionalität der Polyisocyanate (F_i) zwischen 2 und 4 liegt, die mittlere Funktionalität der Polyhydroxylverbindung (F_p) zwischen 3 und 6 beträgt und die Isocyanatkennzahl (K) der Formel

$$K = \frac{300 \pm X}{(F_i \cdot F_p) - 1} + 7$$

gehört, in welcher $X \leq 120$, vorzugsweise $X \leq 100$, besonders bevorzugt $X \leq 90$ ist und die Kennzahl K bei Werten zwischen 15 und 70 liegt, wobei die angegebenen Mittelwerte von Molekulargewicht und OH-Zahl als Zahlenmittel zu verstehen sind,

- 2. einem Wasser absorbierenden Material und
- 3. einem nichtwäßrigen Schäumungsmittel.

Die Polyurethanegele können aus den an sich aus der Polyurethanchemie bekannten Ausgangsverbindungen nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie zum Beispiel in DE 31 03 499 A1, DE 31 03 500 A1 und EP 0 147 588 A1 beschrieben werden. Wesentlich ist jedoch, daß bei der Auswahl der gelbildenden Komponenten die oben definierten Bedingungen eingehalten werden, da sonst anstelle von selbsthaftenden Gelen klebfreie, elastische Gele erhalten werden.

Bevorzugte Polyhydroxylverbindungen sind Polyetherpolyole, wie sie in den oben genannten Offenlegungsschriften ausführlich genannt sind.

Als Polyisocyanatkomponenten sind sowohl (cyclo)aliphatische als auch aromatische Isocyanate geeignet. Bevorzugte (cyclo)aliphatische Polyisocyanate sind 1,6-Hexamethylen-diisocyanat sowie dessen Biurete und Trimerisate bzw. hydrierte Diphenylmethandiisocyanat ("MDI")-Typen. Bevorzugte aromatischen Polyisocyanate sind solche, die durch Destillation erhalten werden, wie MDI-Gemische aus 4,4'- und 2,4'-Isomeren oder 4,4'-MDI, sowie Toluylendiisocyanat ("TDI")-Typen.

Die Diisocyanate können insbesondere zum Beispiel aus der Gruppe der unmodifizierten aromatischen oder aliphatischen Diisocyanate oder aber aus durch Prepolymerisierung mit Aminen, Polyolen oder Polyetherpolyolen gebildeten modifizierten Produkten gewählt werden.

Die Polyurethanmasse kann ungeschäumt, geschäumt, ungefüllt oder mit zusätzlichen Füllstoffen, wie beispielsweise Superabsorbern, Titandioxid, Zinkoxid, Weichmachern, Farbstoffen etc. eingesetzt werden. Weiterhin können auch Hydrogele in halbfester bis fester Form mit aktiven Bestandteilen für die zentrale Zone verwendet werden.

Die Polyurethan-Gele können gegebenenfalls aus der Polyurethan-Chemie an sich bekannte Zusatzstoffe enthalten, wie zum Beispiel Füllstoffe und Kurzfasern auf anorganischer oder organischer Basis, Metallpigmente, oberflächenaktive Substanzen oder flüssige Streckmittel wie Substanzen mit einem Siedepunkt von über 150 °C.

Als organische Füllstoffe seien beispielsweise Schwerspat, Kreide, Gips, Kieserit, Soda, Titandioxid, Ceroxid, Quarzsand, Kaolin, Russ und Mikrohohlkugeln genannt.

An organischen Füllstoffen können zum Beispiel Pulver auf Basis von Polystyrol, Polyvinylchlorid, Harnstoff-Formaldehyd und Polyhydrazodicarbonamid eingesetzt werden. Als Kurzfasern kommen zum Beispiel Glasfasern von 0,1 bis 1 mm Länge oder Fasern organischer Herkunft, wie zum Beispiel Polyester- oder Polyamidfasern, in Frage. Metallpulver, wie zum Beispiel Eisen oder Kupferpulver, können ebenfalls bei der Gelbildung mitverwendet werden. Um den Gelen die gewünschte Färbung zu verleihen, können die bei der Einfärbung von Polyurethanen an sich bekannten Farbstoffe oder Farbpigmente auf organischer oder anorganischer Basis verwendet werden, wie zum Beispiel Eisenoxid- oder Chromoxidpigmente, Pigmente auf Phthalocyanin- oder Monoazo-Basis. Als

oberflächenaktive Substanzen seien zum Beispiel Cellulosepulver, Aktivkohle und Kieselsäurepräparate genannt.

Zur Modifizierung der Hafteigenschaften der Gele können gegebenenfalls Zusätze von polymeren Vinylverbindungen, Polyacrylaten und sonstigen in der Klebstoff-Technik üblichen Copolymeren bzw. auch Klebemittel auf Naturstoffbasis bis zu einem Gehalt von 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Gelmasse, zugegeben werden.

Bevorzugte Wasser absorbierende Materialien sind als Superabsorber bekannte Wasser absorbierende Salze von Polyacrylaten und deren Copolymeren, insbesondere die Natrium- oder Kaliumsalze. Sie können unvernetzt oder vernetzt sein und sind auch als Handelsprodukte erhältlich. Insbesondere sind solche Produkte geeignet, wie sie in der DE 37 13 601 A1 offenbart werden, und auch Superabsorber der neuen Generation mit nur noch geringen Anteilen an austrockenbarem Wasser und hohem Quellvermögen unter Druck.

Bevorzugte Produkte sind schwach vernetzte Polymerisate auf der Basis Acrylsäure/Natriumacrylat. Solche Natrium-polyacrylate sind als Favor T (Chemische Fabrik Stockhausen GmbH, Deutschland) erhältlich.

Weitere Absorber, zum Beispiel Carboxymethylcellulose und Karaya, sind ebenfalls geeignet.

Der Schäumungsgrad läßt sich durch die eingearbeiteten Mengen an Schäumungsmittel in weiten Grenzen variieren.

Weiter vorzugsweise weist die Matrix eine Dicke auf von 10 bis 1000 µm, ganz besonders 30 bis 300 µm.

Als Wirkstoffe finden eine Vielzahl von Stoffgruppen, die frei sind von gegenüber der Polyurethanvernetzungsreaktion reaktiven Hydroxyl-, Carboxyl- oder Aminfunktionalitäten, Verwendung, so beispielsweise ätherische Öle, hautpflegende kosmetische Zusatzstoffe, pharmazeutisch wirksame Substanzen oder Antiseptika.

Transdermale Therapeutische Systeme, welche mit ätherischen Ölen und deren Bestandteilen (zum Beispiel Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Campher, Menthol) dotiert sind,

besitzen einen langfristigen, therapeutischen Effekt bei Erkältungskrankheiten, Kopfschmerzen und weiteren Indikationen. Überraschenderweise stört die Hydroxylfunktionalität im Menthol die Polyurethanvernetzungsreaktion nicht, was durch die geringere Reaktivität der sekundären OH-Gruppe im Mentholmolekül erklärt werden kann.

Unter ätherischen Ölen sind aus Pflanzen gewonnene Konzentrate bekannt, die als natürliche Rohstoffe hauptsächlich in der Parfüm- und Lebensmittelindustrie eingesetzt werden und die mehr oder weniger aus flüchtigen Verbindungen bestehen, wie zum Beispiel echte ätherische Öle, Citrusöle, Absolues, Resinoide.

Oft wird der Begriff auch für die noch in den Pflanzen enthaltenen flüchtigen Inhaltsstoffe verwendet. Im eigentlichen Sinn versteht man aber unter ätherischen Ölen Gemische aus flüchtigen Komponenten, die durch Wasserdampfdestillation aus pflanzlichen Rohstoffen hergestellt werden.

Echte ätherische Öle bestehen ausschließlich aus flüchtigen Komponenten, deren Siedepunkt überwiegend zwischen 150 und 300 °C liegen. Anders als zum Beispiel fette Öle hinterlassen sie deshalb beim Auftupfen auf Filterpapier keinen bleibenden durchsichtigen Fettfleck. Ätherische Öle enthalten überwiegend Kohlenwasserstoffe oder monofunktionelle Verbindungen wie Aldehyde, Ester, Ether und Ketone.

Stammverbindungen sind Mono- und Sesquiterpene, Phenylpropan-Derivate und längerkettige aliphatische Verbindungen.

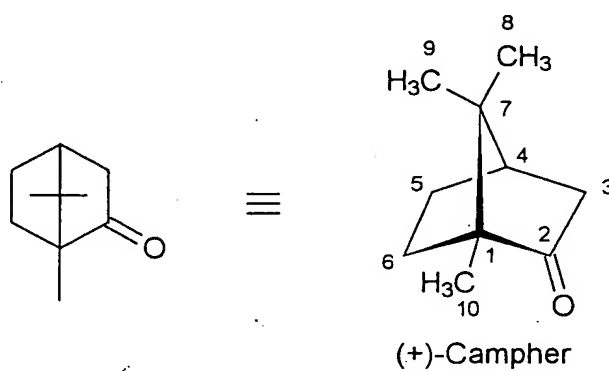
Bei manchen ätherischen Ölen dominiert ein Inhaltsstoff (zum Beispiel Eugenol in Nelkenöl mit mehr als 85%), andere sind wieder äußerst komplex zusammengesetzt. Oft werden die organoleptische Eigenschaften nicht von den Hauptkomponenten, sondern von Neben- oder Spurenbestandteilen geprägt, wie zum Beispiel von den 1,3,5-Undecatrienen und Pyrazinen im Galbanum-Öl. Bei vielen der kommerziell bedeutenden ätherischen Ölen geht die Zahl der identifizierten Komponenten in die Hunderte. Sehr viele Inhaltsstoffe sind chiral, wobei sehr oft ein Enantiomer überwiegt oder ausschließlich vorhanden ist, wie zum Beispiel (–)-Menthol im Pfefferminzöl oder (–)-Linalylacetat im Lavendelöl.

In einer vorteilhaften Ausführungsform enthält die Matrix 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders 1 bis 10 Gew.-%, ätherische Öle, die insbesondere aus der Gruppe Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Kamillenöl, Campher, Menthol, Citrusöl, Zimtöl, Thymianöl, Lavendelöl, Nelkenöl, Teebaumöl, Cajeputöl, Niaouliöl, Kanukaöl, Manukaöl, Latschenkieferöl gewählt sind.

Citrusöle sind ätherische Öle, die aus den Schalen von Citrusfrüchten (Bergamotte, Grapefruit, Limette, Mandarine, Orange, Zitrone) gewonnen werden, oft auch Agrumenöle genannt.

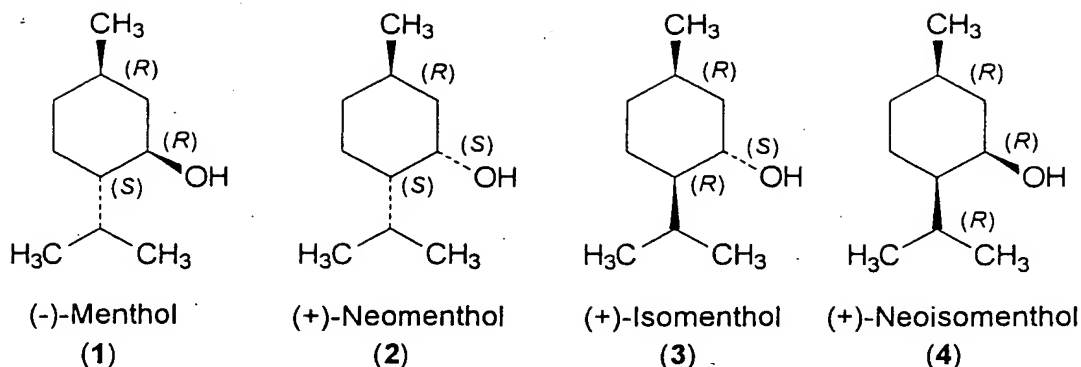
Citrusöle bestehen zu einem großen Teil aus Monoterpen-Kohlenwasserstoffen, hauptsächlich Limonen (Ausnahme: Bergamottöl, das nur ca. 40% enthält).

Unter Campher versteht man 2-Bornanon, 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on, siehe untere Abbildung.



Pfefferminzöle sind durch Wasserdampfdestillation aus Blättern und Blütenständen verschiedener Pfefferminze-Sorten gewonnene ätherische Öle, gelegentlich auch solche aus *Mentha arvensis*.

Menthol hat drei asymmetrische C-Atome und kommt demzufolge in vier diastereomeren Enantiomerenpaaren vor (vgl. die Formelbilder, die anderen vier Enantiomeren sind die entsprechenden Spiegelbilder).



Die Diastereomeren, die destillativ getrennt werden können, werden als Neoisomenthol, Isomenthol, Neomenthol [(+)-Form: Bestandteil des japanischen Pfefferminzöls] und Menthol bezeichnet. Wichtigstes Isomer ist (–)-Menthol (Levomenthol), glänzende, stark pfefferminzartig riechende Prismen.

Menthol erzeugt beim Einreiben auf der Haut (besonders an Stirn und Schläfen) infolge Oberflächenanästhesierung und Reizung der kälteempfindlichen Nerven bei Migräne und dergleichen ein angenehmes Kältegefühl; tatsächlich zeigen die betreffenden Stellen normale oder erhöhte Temperatur. Diese Wirkungen besitzen die anderen Isomeren von Menthol nicht.

Des weiteren können der Matrix vorteilhaft hautpflegende, kosmetische Zusatzstoffe zugesetzt sein, besonders zu 0,2 bis 10 Gew.-%, ganz besonders zu 0,5 bis 5 Gew.-%.

Erfindungsgemäß können die hautpflegenden, kosmetischen Zusatzstoffe (eine oder mehrere Verbindungen) sehr vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der lipophilen Zusatzstoffe, insbesondere aus folgender Gruppe:

Azulen, Vitamine, Vitamin A-Palmitat, Coffein.

Vorteilhaft ist es auch, die Zusatzstoffe aus der Gruppe der rückfettenden Substanzen zu wählen, beispielsweise Purcellinöl, Eucerit[®] und Neocerit[®].

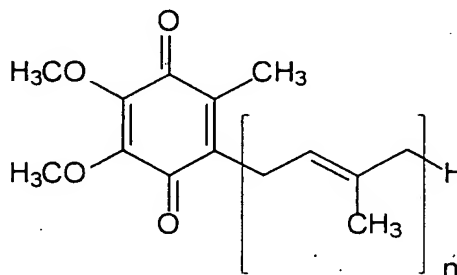
Besonders vorteilhaft werden der oder die Zusatzstoffe ferner gewählt aus der Gruppe der NO-Synthasehemmer, insbesondere wenn die erfindungsgemäßen Zubereitungen zur Be-

handlung und Prophylaxe der Symptome der intrinsischen und/oder extrinsischen Hautalterung sowie zur Behandlung und Prophylaxe der schädlichen Auswirkungen ultravioletter Strahlung auf die Haut dienen sollen.

Bevorzugter NO-Synthasehemmer ist das Nitroarginin.

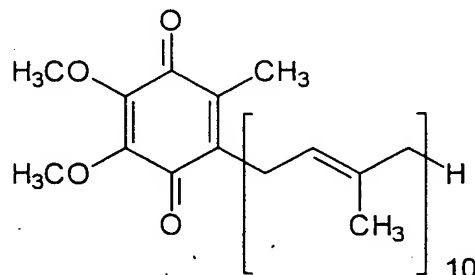
Vorteilhaft ist es auch, dem oder die Zusatzstoffe aus der Gruppe der Ubichinone und Plastochinone zu wählen.

Ubichinone zeichnen sich durch die Strukturformel

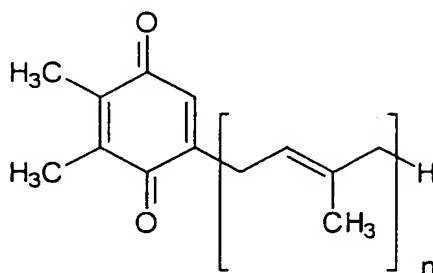


aus und stellen die am weitesten verbreiteten u. damit am besten untersuchten Biochinone dar. Ubichinone werden je nach Zahl der in der Seitenkette verknüpften Isopren-Einheiten als Q-1, Q-2, Q-3 usw. oder nach Anzahl der C-Atome als U-5, U-10, U-15 usw. bezeichnet. Sie treten bevorzugt mit bestimmten Kettenlängen auf, zum Beispiel in einigen Mikroorganismen u. Hefen mit $n=6$. Bei den meisten Säugetieren einschließlich des Menschen überwiegt Q10.

Besonders vorteilhaft ist Coenzym Q10, welches durch folgende Strukturformel gekennzeichnet ist:

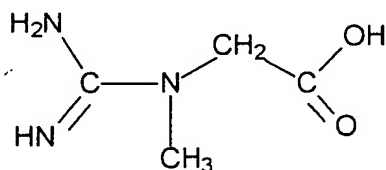


Plastochinone weisen die allgemeine Strukturformel



auf. Plastochinone unterscheiden sich in der Anzahl n der Isopren-Reste und werden entsprechend bezeichnet, zum Beispiel PQ-9 ($n=9$). Ferner existieren andere Plastochinone mit unterschiedlichen Substituenten am Chinon-Ring.

Auch Kreatin und/oder Kreatinderivate sind bevorzugte Zusatzstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung. Kreatin zeichnet sich durch folgende Struktur aus:

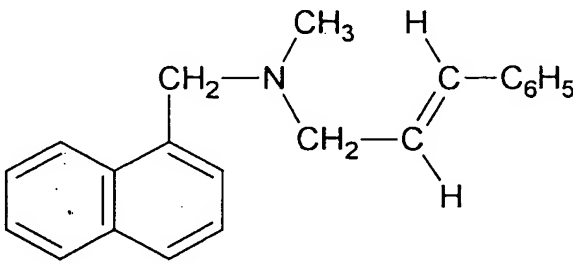
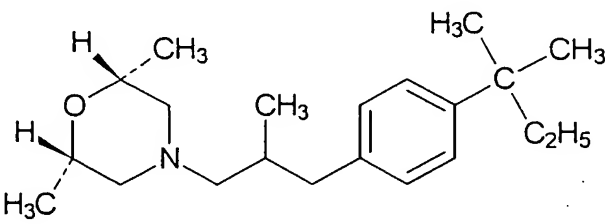
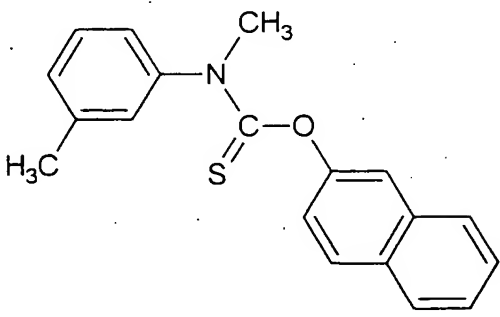


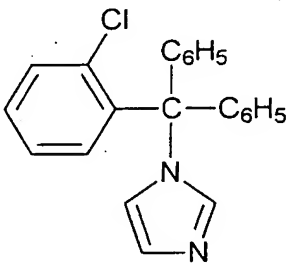
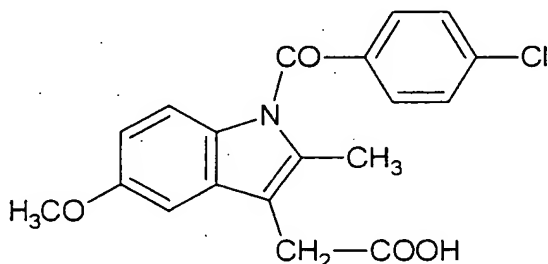
Bevorzugte Derivate sind Kreatinphosphat sowie Kreatinsulfat, Kreatinacetat, Kreatinascorbat und die an der Carboxylgruppe mit mono- oder polyfunktionalen Alkoholen veresterten Derivate.

Die Liste der genannten Zusatzstoffe beziehungsweise Zusatzstoffkombinationen, die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein, bis auf das Kriterium der gegenüber Isocyanat reaktiven Hydroxyl- oder Carboxylgruppe. Die Zusatzstoffe können einzelnen oder in beliebigen Kombinationen miteinander verwendet werden.

Sodann können der Matrix des wirkstoffhaltigen Matrixpflasters pharmazeutisch wirksame Substanzen zugesetzt sein, vorzugsweise bis zu 40 Gew.-%, besonders zu 0,01 bis 25 Gew.-%, ganz besonders zu 0,1 bis 10 Gew.-%.

Typische Wirkstoffe sind - ohne den Anspruch der Vollständigkeit im Rahmen der vorliegenden Erfindung zu erheben:

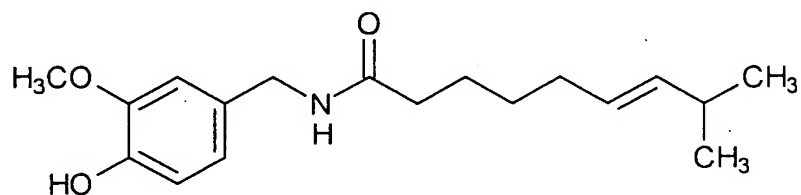
Indikation:	Wirkstoff
Antimykotika	<p>Naftifin ((E)-N-Cinnamyl-N-methyl-1-naphthalinmethanamin)</p> 
	<p>Amorolfin ((±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-3-(4-tert-pentylphenyl)-propyl]morpholin)</p> 
	<p>Tolnaftat (O-(2-Naphthyl)-N-methyl-N-m-tolyl-thiocarbamat)</p> 

	<p>Clotrimazol (1-[(2-Chlorphenyl)-diphenylmethyl]-1H-imidazol)</p> 
Antiseptika	<p>Triclosan Ethacridin Chlorhexidin Hexetidin Dodicin Iod</p>
Nichtsteroidale Antirheumatika	<p>Methylsalicylat Etofenamat</p> <p>Indomethacin ([1-(4-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]essigsäure)</p> 
Antipuriginosa	Crotamiton
Lokalanästhetika	Benzocain
Antipsoriatika	
Keratolytika	Harnstoff

Weitere, für die Wundheilung förderliche Wirkstoffe, wie Silbersulfadiazin, können ebenfalls eingesetzt werden.

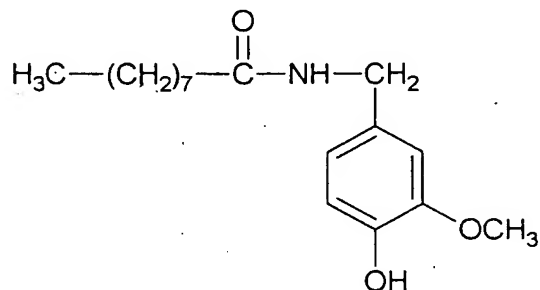
Besonders vorteilhaft und im Sinne der Erfindung können auch hyperämisierende Wirkstoffe wie natürliche Wirkstoffe des Cayenne-Pfeffers oder synthetische Wirkstoffe wie Nonivamid, Nicotinsäurederivate, bevorzugt Bencylnicotinat oder Propylnicotinat, genannt werden beziehungsweise Antiphlogistika und/oder Analgetika.

Beispielhaft seien Capsaicin

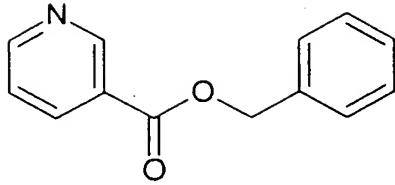


[8-Methyl-trans-6-nonensäure-(4-hydroxy-3-methoxybenzylamid)]

Nonivamid



Nicotinsäurebenzylester



Benzylnicotinat

genannt.

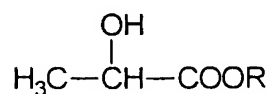
Von besonderer Bedeutung unter den Wirkstoffen sind die Desinfektionsmittel beziehungsweise Antiseptika hervorzuheben, so daß deren Verwendung in der Matrix nochmals betont werden soll.

Als Desinfektionsmittel werden Stoffe bezeichnet, die zur Desinfektion, d. h., zur Bekämpfung pathogener Mikroorganismen (zum Beispiel Bakterien, Viren, Sporen, Klein- und Schimmelpilze) geeignet sind und zwar im allgemeinen durch Anwendung an der Oberfläche von Haut, Kleidung, Geräten, Räumen, aber auch von Trinkwasser, Nahrungsmitteln, Saatgut (Beizen) und als Bodendesinfektionsmittel.

Besonders lokal anzuwendende Desinfektionsmittel, zum Beispiel zur Wunddesinfektion, werden auch als Antiseptika bezeichnet.

Insbesondere sind als Antiseptikum die Milchsäure-Abkömmlinge, wie Ester sowie Oligo- und Polymilchsäure, einzusetzen.

Unter Milchsäureester sind die häufig als Lactate der jeweiligen Alkohol-Komponente benannten Ester der allgemeinen Formel



- R = CH₃ : a
- R = C₂H₅ : b
- R = CH(CH₃)₂ : c
- R = (CH₂)₃CH₃ : d

bekannt, die in der Mehrzahl bei 20 °C flüssige oder tiefschmelzende Produkte sind und die in Wasser, mit Ausnahme der niederen Alkylester, wenig, in Alkohol und Ether gut löslich sind.

Man unterscheidet

- (a) Milchsäuremethylester (Methylactat), $C_4H_8O_3$, M_R 104,10, Siedepunkt 145 °C
- (b) Milchsäureethylester (Ethyllactat), $C_5H_{10}O_3$, M_R 118,13, D. 1,03, Siedepunkt 154 °C
- (c) Milchsäure-isopropylester (Isopropyllactat), $C_6H_{12}O_3$, M_R 132,15, D. 0,9980, Siedepunkt 167 °C
- (d) Milchsäurebutylester (Butyllactat), $C_7H_{14}O_3$, M_R 146,18, D. 0,9803, Siedepunkt 187 °C

Polymilchsäure (Polylactid) ist ein Polyester auf Basis von Milchsäure, aus deren Lactid sie durch Ringöffnungspolymerisation hergestellt werden kann.

Sodann enthält die Matrix in einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform einen insbesondere hydrophilen Füllstoff auf der Basis von Cellulose sowie seinen Derivaten, deren mittlere Korngröße im Bereich von 20 bis 60 µm liegt, denn bei der Auswahl der Füllstoffe wurde überraschenderweise gefunden, daß sich insbesondere Füllstoffe auf der Basis Siliziumdioxid oder von Cellulose eignen, wobei letztere eine isotrope Gestalt besitzen und bei Kontakt mit Wasser nicht zum Quellen neigen. Dabei sind besonders Füllstoffe mit einer Partikelgröße von kleiner gleich 100 µm geeignet.

Der Einsatz hydrophiler Füllstoffe in einer unpolaren Matrix ist in der Literatur bekannt. Explizit für den Einsatz in transdermal therapeutischen Systemen werden Sie in EP 0 186 019 A1 beschrieben. Hier allerdings lediglich bis zu einer Konzentration von 3 bis 30 Gew. %, ohne daß Details zu diesen Füllstoffen erwähnt werden. Die Erfahrung zeigt, daß Systeme mit einem Füllstoffgehalt von über 30 Gew.-% deutlich an Klebrigkeit verlieren und hart und spröde werden. Dadurch verlieren sie die grundlegende Anforderung an ein transdermal therapeutisches System.

Bevorzugt werden Füllstoffe auf der Basis von mikrokristalliner oder amorpher Cellulose in wesentlich höheren Konzentrationen eingesetzt, ohne daß eine negative Beeinflussung der klebtechnischen Eigenschaften eintritt, insbesondere wenn sie eine isotrope Gestalt mit einer Partikelgröße von nicht größer als 100 µm besitzen. Höhere Gehalte an Füllstoffen sind zur Verbesserung der Trageeigenschaften insbesondere bei lange andauernder und wiederholter Anwendung wünschenswert.

Weiterhin kann die Matrix auf der haut- beziehungsweise wundabgewandten Seite mit einem Trägermaterial eingedeckt sein, beispielsweise bestehend aus Folien (zum Beispiel aus PUR, Polyester, PE oder PP), Vliesen, Geweben, Schäumen, metallisierte Folien, Verbundstoffe, Baumwolle etc.

Bevorzugt aus der Gruppe der geeigneten Trägermaterialien sind dabei die okklusiven Folien.

Beispielsweise ist auch ein metallocen-Polyethylen-Vliesstoff geeignet.

Der metallocen-Polyethylen-Vliesstoff weist vorzugsweise folgende Eigenschaften auf:

- ein Flächengewicht von 40 bis 200 g/m², insbesondere von 60 bis 120 g/m², und/oder
- eine Dicke von 0,1 bis 0,6 mm, insbesondere von 0,2 bis 0,5, und/oder
- eine Höchstzugkraft-Dehnung längs von 400 bis 700% und/oder
- eine Höchstzugkraft-Dehnung quer von 250 bis 550%.

Sodann können als Trägermaterialien bekannte Vliese eingesetzt werden, die mechanisch verfestigt sind, und zwar durch das Übernähen mit separaten Fäden oder durch das Vermaschen.

Im ersten Falle ergeben sich die Vlies-Faden-Nähgewirke. Zur Herstellung dieser wird ein Faservlies vorgelegt, das beispielsweise quergetäfelt sein kann und mittels separater Fäden in Fransen- oder Trikotlegung übernäht wird.

Diese Vliese sind unter dem Namen „Maliwatt“ (von der Firma Malimo) oder Arachne bekannt.

Bei der zweiten Art der Verfestigung wird ebenfalls vorzugsweise ein quergetäfeltes Vlies vorgelegt. Während des Verfestigungsvorganges ziehen Nadeln aus dem Vlies selbst Fasern heraus und formen sie zu Maschen, wobei in Fransenlegung Nähte entstehen. Dieses Vlies-Nähgewirke ist unter dem Namen „Malivlies“, ebenfalls von der Firma Malimo, verbreitet.

Eine Übersicht über die verschiedenen Arten der mechanisch verfestigten Faservliesstoffe ist dem Artikel „Kaschierung von Autopolsterstoffen mit Faservliesen“ von G. Schmidt, Melliand Textilberichte 6/1992, Seiten 479 bis 486, zu entnehmen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß als Trägermaterialien sich alle starren und elastischen Flächengebilde aus synthetischen und natürlichen Rohstoffen eignen. Bevorzugt sind Trägermaterialien, die so eingesetzt werden können, daß sie Eigenschaften eines funktionsgerechten Verbandes erfüllen. Beispielhaft sind Textilien wie Gewebe, Gewirke, Gelege, Vliese, Lamine, Netze, Folien, Schäume und Papiere aufgeführt. Weiter können diese Materialien vor- beziehungsweise nachbehandelt werden. Gängige Vorbehandlungen sind Corona und Hydrophobieren; geläufige Nachbehandlungen sind Kalandern, Tempern, Kaschieren, Stanzen und Eindecken.

Die Matrix ist in einer bevorzugten Ausführungsform auf einem Trägermaterial aufgetragen, vorzugsweise derart, daß die Peripherie des Trägermaterials zumindest teilweise nicht von der Matrix bedeckt ist.

Des weiteren kann zwischen der Matrix und dem Trägermaterial eine Klebmasse beschichtet sein, und zwar auf Basis von PUR, Acrylaten oder Kautschuk.

Schließlich kann die Matrix und/oder das mit der Klebmasse beschichtete Trägermaterial, wenn die Matrix nicht vollflächig auf dem Trägermaterial vorhanden ist, mit dem üblichen Trennpapier eingedeckt sein.

Das erfindungsgemäße Matrixpflaster kann jede beliebige Form aufweisen, wobei eine regelmäßige Form wie rechteckig, quadratisch, kreisrund oder oval bevorzugt wird.

Im folgenden seien beispielhaft bevorzugte Ausführungsformen des Erfindungsgegenstands sowie mehrere Figuren beschrieben, ohne damit die Erfindung unnötig einschränken zu wollen.

Beispiele 1 bis 7

Herstellung der wirkstoffhaltigen Polyurethane

Der Wirkstoff Nonivamid (NVA, Fa. Boehringer Ingelheim) wird in einem Wärmeschrank aufgeschmolzen und mit Isopropylpalmitat (IPP, Fa. Pronova Oleochemicals) unter Rühren homogen vermischt.

Das Levagel (Polyetherpolyol der Fa. Bayer, Leverkusen) und das Desmodur (Polyisocyanat auf Hexamethyldiisocyanat-Basis der Fa. Bayer, Leverkusen) werden in ein Gefäß eingewogen und mit dem Nonivamid/Isopropylpalmitat-Gemisch für die Dauer von einigen Minuten unter Rühren homogen vermischt.

Nach Zugabe von Coscat 83 (Bismut-Salz der Fa. C.H.Erbslöh) wird die Mischung eine Minute homogen verrührt und anschließend die noch flüssige Masse mittels eines Streichbalkens mit definierter Spaltbreite zwischen einer Trägerfolie (Polyurethanfolie, Fa. Beiersdorf, Hamburg oder Polyethylenfolie, Fa. BP-Chemicals) und einem Silikonpapier (oder Silikonfolie) ausgestrichen.

Mengenangaben der Rezepturen für die Beispiele 1 bis 7 :

Beispiel	NVA g	IPP g	Levagel g	Desmodur g	Coscat 83 g	Masseauftrag g/m ²	Träger
1	8,5	214,6	707,2	64,4	5,3	190	PE
2	15,1	203,7	711,0	64,7	5,5	96	PE
3	20,0	250,3	664,2	60,5	5,0	95	PE

4	20,0	250,3	664,4	60,3	5,0	281	PE
5	40,0	250,3	646,0	58,8	4,9	329	PE
6	18,3	0	894,3	81,4	6,0	500	PE
7	15,5	208,9	706,0	64,3	5,3	96	PU

Beispiele 1 bis 7

Wirkstofffreisetzung

Zur Untersuchung des Freisetungsverhaltens werden Muster auf Schweinehaut präpariert und die Freisetzung nach 24 Stunden quantitativ bestimmt.

Beispiel	Epidermis $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Dermis $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Rezeptorphase $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Summe Freisetzung Haut $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
1	0,08	0,07	0	0,15
2	0,49	0,46	0,05	1,00
3	0,62	0,98	0,05	1,65
4	0,58	1,03	0	1,61
5	1,20	1,98	0,09	3,27
6	0,24	0,17	0,04	0,45
7	0,18	0,04	0	0,22

Beispiel 2

Freisetzung von NVA auf Schweinehaut in Abhängigkeit von der Zeit

Prüfzeitpunkt [h]	Epidermis [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	Dermis [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	Σ Epidermis/ Dermis [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
2	0,08	0,02	0,10
4	0,13	0,05	0,18

		27	
6	0,22	0,06	0,28
8	0,27	0,08	0,36
24	0,49	0,46	0,95

Figur 7 stellt die Ergebnisse der obigen Tabelle graphisch dar.

Die Figur 1 verdeutlicht eine bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters.,
Das Pflaster weist eine kreisrunde Form (Durchmesser 100 mm) auf, besteht aus einer Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 schrägt sich zunächst gleichmäßig ab und läuft in einem 20 mm breiten Ring aus, bei dem die Dicke konstant beibehalten wird. Die Polyurethan-Matrix 2 ist mittig im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse vergleichbar.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 beträgt in der Mitte 2,3 mm und am Rande 0,7 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 2 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters.

Das Pflaster weist eine ellipsoide Form (Länge der Achsen 42 mm beziehungsweise 68 mm) auf, besteht aus einer Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 schrägt sich zunächst gleichmäßig ab und läuft in einem ungefähr 11 mm breiten Ring aus, bei dem die Dicke konstant beibehalten wird. Die Polyurethan-Matrix 2 ist mittig im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PE-Folie 3 eingedeckt.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PE-Folie 3 beträgt in der Mitte 1,6 mm und am Rande 0,3 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 3 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters.

Das Pflaster weist eine ellipsoide Form auf (Länge der Achsen 110 mm beziehungsweise 65 mm), besteht aus einer Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 ist im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse mit einer Länge der Achsen von 72 mm beziehungsweise 34 mm vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PE-Folie 3 eingedeckt, die mit der Klebeschicht 4 auf Polyurethan-Basis, die IPP enthält, vollflächig beschichtet ist. In der hier gezeigten Ausführungsform des Pflasters ist die gesamte Peripherie der Klebeschicht 4 nicht mit der Polyurethan-Matrix 2 bedeckt. Es ergeben sich auf diese Weise zwei konzentrische Zonen chemisch unterschiedlicher Klebmassen 2, 4, welche sich hinsichtlich Haftvermögen, Absorptionsvermögen und Polstereigenschaft unterscheiden.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PU-Folie 3 und Klebeschicht 4 beträgt in der Mitte 1,3 mm und am Rande 0,15 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 4 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters.

Das Pflaster weist eine kreisrunde Form auf (Durchmesser 100 mm), besteht aus einer geschäumten Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 ist im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse mit einem Durchmesser von 60 mm vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PU-Folie 3 eingedeckt, die mit der Klebeschicht 6 auf Acrylat-Basis vollflächig beschichtet ist. In der hier gezeigten Ausführungsform des Pflasters ist die gesamte Peripherie der Klebeschicht 6 nicht mit der Polyurethan-Matrix 2 bedeckt. Es ergeben sich auf diese Weise zwei konzentrische Zonen chemisch unterschiedlicher Klebmassen 2, 6, welche sich hinsichtlich Haftvermögen, Absorptionsvermögen und Polstereigenschaft unterscheiden.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PU-Folie 3 und Klebeschicht 6 beträgt in der Mitte 1,5 mm und am Rande 0,1 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 5 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Wundverbands.

Das Pflaster weist eine quadratische Form auf, wobei die Ecken des Quadrats abgerundet sind (Durchmesser des Quadrats 50 mm), besteht aus einer wasserdampfdurchlässigen geschäumten Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 ist im wesentlichen halbkonvex ausgeformt und kreisrund, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse mit einem Durchmesser von 33 mm vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PU-Folie 3 eingedeckt, die mit der Klebeschicht 6 auf Kautschuk-Basis vollflächig beschichtet ist. In der hier gezeigten Ausführungsform des Pflasters ist die gesamte Peripherie der Klebeschicht 6 nicht mit der Polyurethan-Matrix 2 bedeckt. Es ergeben sich auf diese Weise zwei konzentrische Zonen chemisch unterschiedlicher Klebmassen 2, 6, welche sich hinsichtlich Haftvermögen, Absorptionsvermögen und Polstereigenschaft unterscheiden.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PU-Folie 3 und Klebeschicht 6 beträgt in der Mitte 1,5 mm und am Rande 0,1 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

In der Figur 6 sind drei weitere Ausführungsformen eines erfindungsgemäßen Matrixpflasters gezeigt, und zwar im Querschnitt.

In der ersten Ausführungsform der drei besteht das Matrixpflaster aus drei einzelnen Schichten. Die dotierte Wundauflage aus Polyurethan 2, die Matrix 2, ist auf der wundbeziehungsweise hautabgewandten Seite mit einem Trägermaterial 8 vollflächig eingedeckt. Als Trägermaterial 8 finden beispielsweise Polymerfolien, Vliese, Gewebe sowie deren Kombinationen Verwendung sowie Folien oder textile Materialien aus Polymeren wie Polyethylen, Polypropylen und Polyurethan oder auch Naturfasern.

Auf der wund- beziehungsweise hautzugewandten Seite ist die selbstklebende Matrix 2 mit einem Trennpapier 1 vollflächig eingedeckt.

In der zweiten Ausführungsform des Matrixpflasters weist die Matrix 2 im Zentrum des Pflasters eine relativ hohe Schichtdicke auf, während sie im Randbereich des Pflasters dünn ausgeformt sind.

In der dritten Ausführungsform befindet sich zwischen der Matrix 2 und dem Trägermaterial 8 eine zusätzliche, vollflächig auf das Trägermaterial 8 aufgetragene Klebebeschichtung 9. Anders als bei den Matrixpflastern gemäß erster und zweiter Ausführungsform erstreckt sich hier die Matrix 2 nicht über die gesamte Fläche des Trägermaterials 8. Im Randbereich des Trägermaterials 8 ist keine Matrix 2 aufgetragen.

In der Figur 7 ist die Freisetzung von NVA auf Schweinehaut dokumentiert.

Zur Untersuchung des Freisetzungsverhaltens werden Muster auf Schweinehaut präpariert und die Freisetzung nach 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden quantitativ bestimmt. Die Graphik zeigt die freigesetzte NVA-Menge als Summe in Epidermis und Dermis. Erkennbar ist ein gleichmäßiger, linearer Anstieg über die Zeit von 24 Stunden. Daraus wird deutlich, dass der Wirkstoff in kontrollierter Weise und nachhaltig in die Haut abgegeben wird, um dort seine Wirksamkeit zu entfalten.

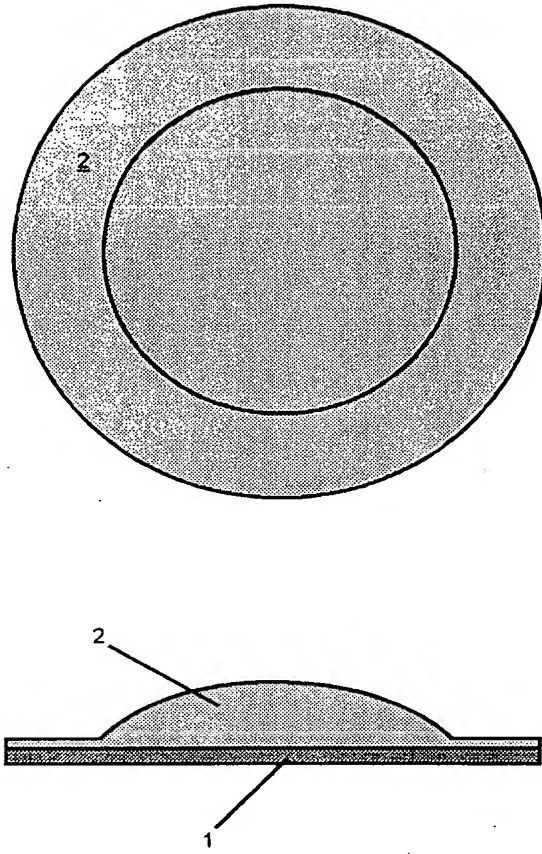
Patentansprüche

1. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut auf Basis von Polyurethangelen, wobei der Wirkstoff in der Matrix vorhanden ist und wobei der Matrix Penetrationenhancer zugesetzt sind.
2. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Matrix Penetrationenhancer bis zu 30 Gew.-% zugesetzt sind, insbesondere 5 bis 15 Gew.-%.
3. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Penetrationenhancer lipophile Lösungsvermittler/Enhancer wie Ölsäuredecylester, Isopropylmyristat und -palmitat (IPM und IPP), 2-Octyldodecanol und/oder andere Fettsäureester eingesetzt werden.
4. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix aus Polyurethan in geschäumter oder ungeschäumter Form besteht.
5. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe Verwendung finden ätherische Öle, hautpflegende kosmetische Zusatzstoffe, pharmazeutisch wirksame Substanzen und/oder Antiseptika, insbesondere hyperämisierende Wirkstoffe.
6. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix 0,1 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, eines Wirkstoffes enthält.
7. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine Dicke aufweist von 10 bis 2000 µm, ganz besonders 100 bis 1500 µm.
8. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf einem Trägermaterial aufgetragen ist, vorzugsweise derart, daß die Peripherie des Trägermaterials zumindest teilweise nicht von der Matrix bedeckt ist.

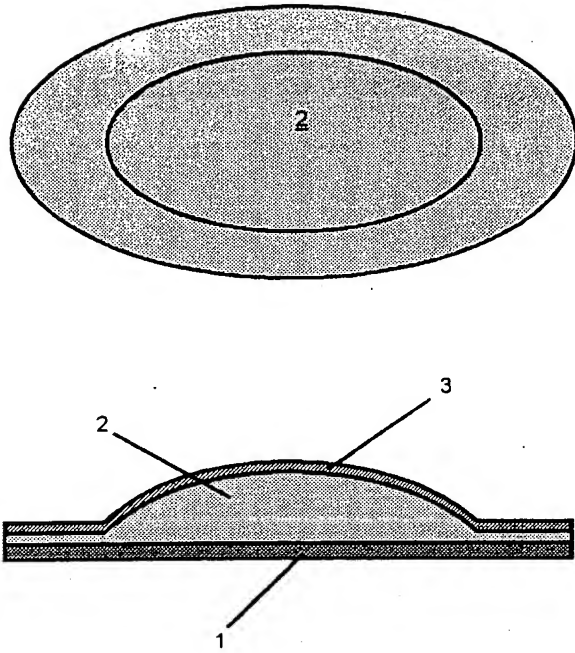
9. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Matrix und Trägermaterial eine Klebeschicht vorhanden ist.
10. Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Ansprüchen 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Trägermaterial okklusive Folien, bevorzugt aus Polyethylen, Polypropylen und/oder Polyester verwendet werden.

Zusammenfassung

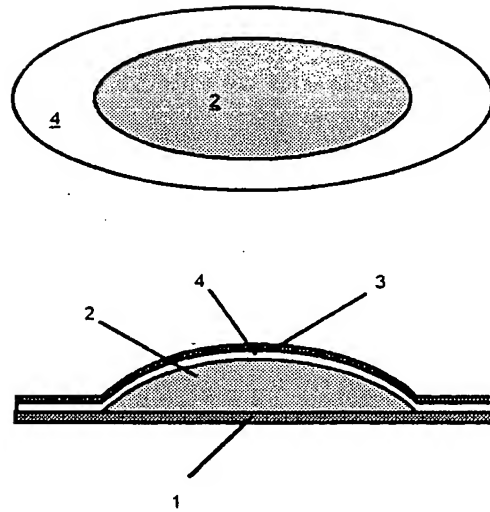
Selbstklebendes, wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut auf Basis von Polyurethangelen, wobei der Wirkstoff in der Matrix vorhanden ist und wobei der Matrix Penetrationenhancer zugesetzt sind.



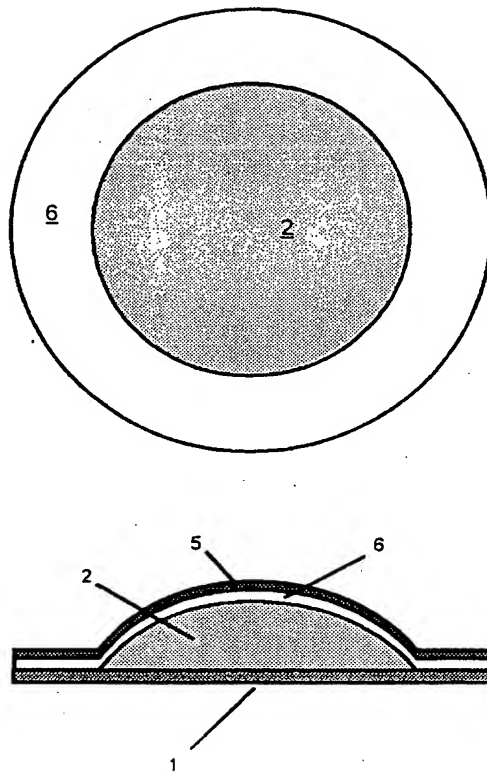
Figur 1



Figur 2

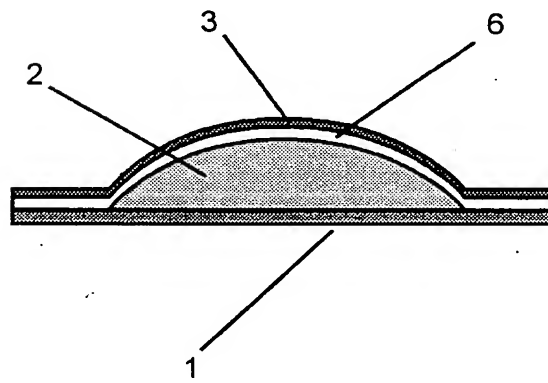
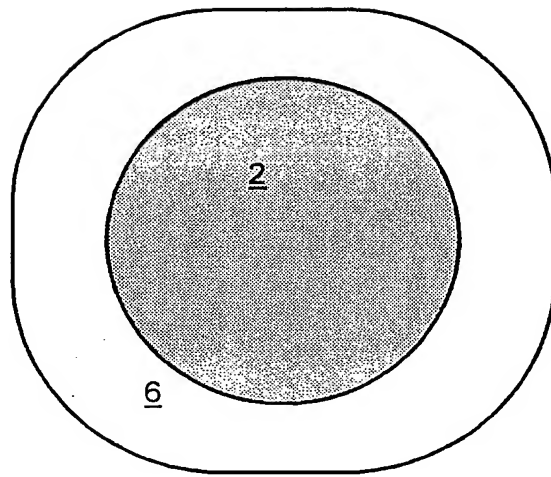


Figur 3

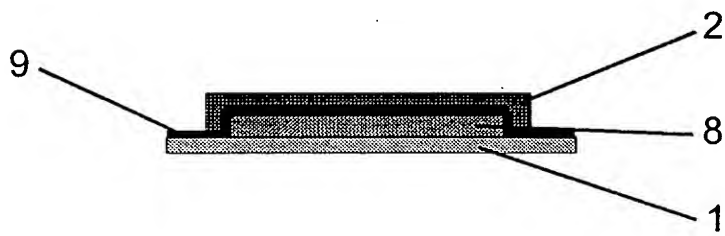
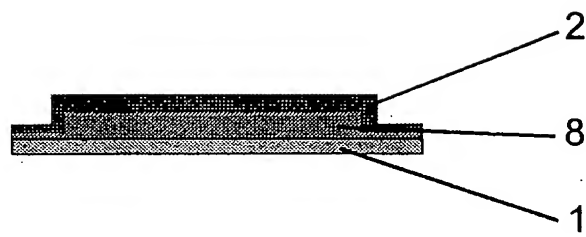
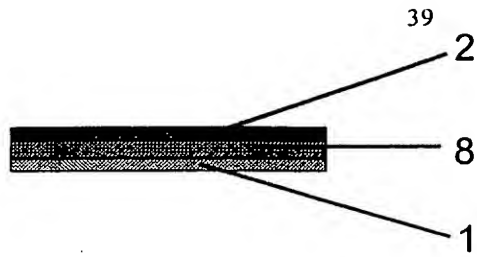


Figur 4

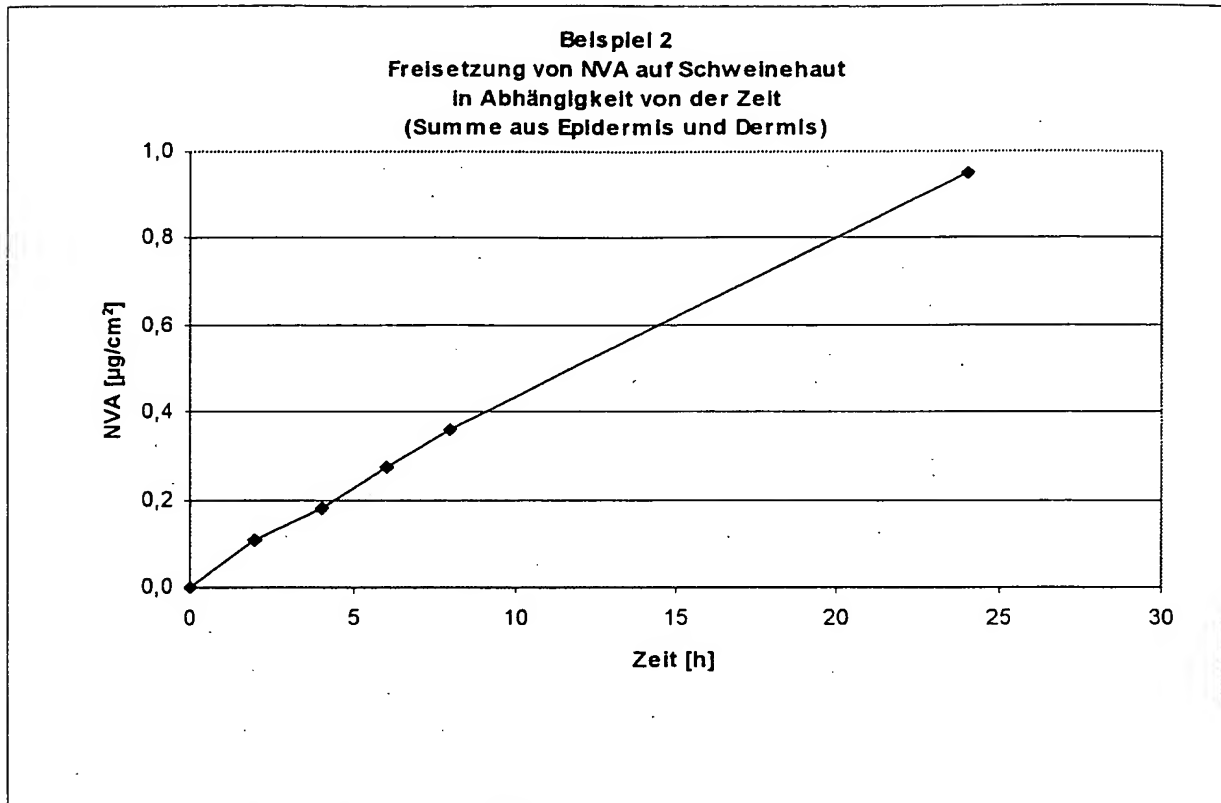
38



Figur 5



Figur 6



Figur 7